



## SESIÓN CIENTÍFICA

# Modificadores de la Respuesta Biológica

Excmo. Sr. D. Juan Manuel Reol Tejada  
Profesor Dr. Melchor Álvarez de Mon Soto  
Dr. D. Agustín Albillos Martínez  
Dr. D. Luis Manzano Espinosa

21 de marzo de 2002



REAL ACADEMIA NACIONAL de FARMACIA

# ÍNDICE

---

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin permiso escrito del editor.

© Fundación José Casares Gil  
Farmacia, 11 - 28004 Madrid  
Teléfs. 91 531 03 07 / Fax: 91 531 03 06

Depósito Legal: M-18251-2003

Impreso en España

Edición: Abril 2003

Diseño y Maquetación: D&P

Imprime: Asociados & Cía.

## APERTURA:

*Excmo. Sr. D. Juan Manuel Reol Tejada* ..... 7  
Director de la Real Academia Nacional de Farmacia

## MESA REDONDA:

**Moduladores, concepto, clasificación.**

**Moduladores multiespecíficos.**

*Profesor Dr. Melchor Álvarez de Mon Soto* ..... 11  
Catedrático de Medicina Interna.  
Universidad de Alcalá de Henares

**Los Interferones. Relevancia del Interferón pegilado  
en el tratamiento de la Hepatitis C.**

*Dr. D. Agustín Albillos Martínez* ..... 33  
Profesor Titular de Medicina. Servicio  
de Gastroenterología del Hospital Ramón y Cajal.  
Universidad de Alcalá de Henares

**Anticuerpos monoclonales y otros moduladores**

*Dr. D. Luis Manzano Espinosa* ..... 39  
Profesor Titular de Medicina Interna.  
Universidad de Alcalá de Henares



## APERTURA:

*Excmo. Sr. D. Juan Manuel Reol Tejada*

Director de la Real Academia Nacional de Farmacia

---

En las últimas décadas se han producido amplios y profundos avances en el conocimiento de la fisiología del sistema inmune y de sus implicaciones defensivas y patogénicas en procesos inflamatorios y tumorales.

Se ha progresado en la comprensión de la compleja red celular y molecular de los linfocitos y células accesorias, y de las citoquinas, quimioquinas, inmunoglobulinas y sistema del complemento. Y se han establecido las bases para modificar farmacológicamente sus interacciones funcionales.

Los fármacos con capacidad de interacción con el sistema inmune se denominan moduladores de la respuesta biológica. Se incluyen dentro de esta categoría fármacos con capacidad reguladora sobre distintos componentes del sistema inmune, como BCG y AM3 (glicofosfopeptical), y otros como los interferones, receptores solubles de citoquinas y quimioquinas y moléculas de actividad selectiva. Las aplicaciones terapéuticas de estos fármacos se van ampliando de forma progresiva a enfermedades de sustrato patogénico inmunológico como las infecciones, neoplasias, procesos inflamatorios agudos y crónicos y distintas condiciones patológicas de aparente diversidad clínica como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia medular o la demencia.

La compleja interacción de estos fármacos con el sistema inmune del huésped, el patrón de efectos en función del estado funcional inmunológico y la dotación génica determinan que los estudios farmacológicos de este grupo terapéutico supongan aproximaciones innovadoras para su valoración.

De todo ello se ocuparán los destacados expertos que intervendrán en esta Mesa Redonda que auspicia la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia.



## **MESA REDONDA:**

### **MODULADORES, CONCEPTO, CLASIFICACIÓN. MODULADORES MULTIESPECÍFICOS.**

*Profesor Dr. D. Melchor Álvarez de Mon Soto*

Catedrático de Medicina Interna.  
Universidad de Alcalá de Henares.

---

El ser humano está constituido por un componente orgánico multicelular con continuas interacciones con el medio externo que son necesarias para su supervivencia. Además de asegurar el suministro de factores nutricionales, el entorno aporta diferentes señalizaciones de carácter beneficioso o potencialmente perjudiciales. Entre estos factores con capacidad patógena se incluyen algunos de los microorganismos localizados en la piel y en las mucosas. Estos agentes infecciosos pueden penetrar en el interior corporal, o producir sustancias que lo alcanzan, provocando daño tisular (1). Por otra parte, en el organismo se produce de forma continua una extensa renovación de muchos de sus componentes celulares, con equilibrio entre muerte y proliferación y crecimiento (2). Estos fenómenos celulares son complejos, con diferentes señales moleculares y genes implicados en su regulación (2). Por lo tanto, estas fases delicadas de la fisiología celular están sometidas a elevados riesgos de sufrir alteraciones que modifiquen el mencionado equilibrio homeostático tisular (1,2,3). Entre estas anomalías se incluye la generación de errores que modifican las características de crecimiento de las células por mutaciones en los genes implicados en el control del ciclo de activación/proliferación y muerte celular (3). Las causas de alteraciones génicas son en muchos casos desconocidas, pero en otros se ha demostrado la participación de agentes externos, infecciosos o tóxicos, y de internos, procedentes del metabolismo celular (3). La modificación del patrón de proliferación celular puede conllevar diferentes patologías entre las que destaca el desarrollo de tumores, al acumular un número y tipo de mutaciones que permiten la transformación neoplásica de la célula diana correspondiente (3). Por lo tanto, entre los distintos mecanismos de aparición de enfermedad en el organismo se incluyen la penetración de agentes externos infecciosos y la generación de células tumorales.

Estos procesos patógenos, que se consideran de marcada prevalencia y morbilidad en el ser humano, se controlan por el mecanismo de defensa del organismo, el sistema inmune. Este conjunto de células y moléculas inmunológicas se caracterizan por su capacidad biológica de reconocer específicamente estructuras moleculares o antígenos con capacidad subsiguiente de desarrollar una respuesta que conduce a su anulación funcional o a su destrucción (2).

En el caso de los microorganismos, es claro que en su composición y en los productos secretados o liberados por ellos se encuentran moléculas distintas a las del ser humano que pueden ser reconocidas como antígenos extraños (1). La transformación neoplásica supone el desarrollo de mutaciones que pueden modificar la estructura proteica con aparición de neoantígenos distintos a los propios del organismo (4). Asimismo, las alteraciones génicas de la célula tumoral provocan la expresión inadecuada en el desarrollo y/o en la localización anatómica de antígenos fisiológicos (5). Por lo tanto, los microorganismos que penetran en el organismo procedentes de piel o mucosas y las células tumorales generadas en distintas localizaciones tisulares expresan antígenos reconocibles por el sistema inmune, con la consiguiente inducción de una respuesta efectora. Cuando las diferentes fases de la respuesta inmune, que incluyen el procesamiento antigénico, la inducción de las células reguladoras y la generación de las efectoras, es eficiente, se consigue la eliminación del agente agresor. Sin embargo, si esta respuesta es inadecuada se sigue de la progresión de la enfermedad, con la viabilidad de los agentes infecciosos y las células tumorales. Este proceso se acompaña, en muchos casos, de la persistencia de una respuesta inmune ineficiente que genera daño colateral en las células residentes del tejido, es decir, inflamación (6,7). Además, esta lesión tisular también se puede producir en el contexto de una respuesta eficiente frente a los microorganismos, alcanzando su destrucción o anulación. Por otra parte, el lecho tisular inflamado se vuelve más susceptible a la posible colonización por nuevos agentes infecciosos, más aún cuando esto ocurre en piel o mucosas. También ha de destacarse que la inadecuada respuesta inmune frente a los microorganismos puede seguirse de una pérdida de control en la regulación de la función linfocitaria con generación de modificaciones en la secreción de citoquinas y quimioquinas que inducen alteraciones y daño tisular a distancia del lecho inicial de la respuesta inmune, y que pueden incluso provocar un cuadro séptico grave y fracaso multiorgánico (7).

Junto a estas consecuencias patológicas de la deficiente función del sistema inmune implicadas en la patogenia de la infección y del cáncer, su exceso también tiene relevancia en la inducción de una respuesta

inadecuada a lo propio, como respuesta inflamatoria autoinmune (8), o frente a antígenos externos, alérgenos, como respuesta alérgica (9,10). En definitiva, en todos estos procesos se produce una inadecuada regulación de la respuesta inmune y de la distribución tisular de sus células reguladoras y efectoras provocando daño en las células residentes de los tejidos o inflamación. La complejidad de la patogenia de las lesiones inflamatorias es marcada, con participación de elementos de predisposición genética del individuo y de sus interacciones con el medio externo.

La modulación de las funciones efectoras y reguladoras del sistema inmune constituye el objetivo terapéutico de las intervenciones biológicas empleadas en el control de las alteraciones del sistema inmune/patogenia para yugular su participación patógena en estos procesos o prevenir su desarrollo (6,12-34). Este tratamiento biológico de la respuesta inmuno-inflamatoria tiene como objetivo estratégico la restauración de la normalidad del sistema inmune. Esto se obtiene por la supresión y/o potenciación de distintos elementos reguladores y efectores, tanto celulares como moleculares, de la respuesta inmune e incluso alcanzándose su re-programación. Dicho de otra manera, los moduladores de la respuesta biológica inducen los niveles funcionales de homeostasis del sistema inmune, normalizando aquellos parámetros que se encuentren incrementados o sean excesivos en el paciente o aumentando los que se encuentren defectuosos.

Los moduladores de la respuesta biológica pueden clasificarse de acuerdo con distintos criterios. De una forma operativa se identifican los que tienen acción directa moduladora sobre la función de las células del sistema inmune, pudiendo actuar sobre ellas a través de mecanismos específicos de reconocimiento antigénico (13,14) o de forma inespecífica regulando otros mecanismos independientes de los receptores antigénicos (6,15-33). El otro gran grupo de moduladores de la respuesta biológica está constituido por moléculas activas exógenas que pueden introducirse en el organismo induciendo efectos biológicos por sí mismos. En este amplio grupo de fármacos se incluyen a las citoquinas (15-27), a sus receptores solubles (28) y a los del subgrupo de las quimioquinas (29), a las inmunoglobulinas (6,30), y a los anti-

cuerpos monoclonales dirigidos frente a distintas moléculas del sistema inmune (31-33). Entre las citoquinas de mayor relevancia clínica en la actualidad se incluye la interleuquina 2, con marcada aplicación en el tratamiento de hipernefoma (17) y el melanoma (18,19), y con acumulada experiencia en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (20). Otras interleuquinas están en fase de desarrollo, como la 4 y la 10. En el apartado de las citoquinas, también se incluyen a los interferones alfa, beta y gamma. El alfa posee tanto efectos inmunomoduladores como antivirales, y entre sus aplicaciones más difundidas está la de su empleo en las hepatitis crónicas por virus B (21) y virus C (22). Esta molécula también posee relevantes efectos moduladores en pacientes tumorales, con claras aplicaciones en la leucemia mieloide crónica (23), la tricoleucemia (24), el melanoma (19) y el hipernefoma (17). El interferón beta, por el contrario, tiene su aplicación clínica en el control de la respuesta inmune de los pacientes con esclerosis múltiple, empleándose en la prevención de los brotes de actividad de esta enfermedad inflamatoria (25). El interferón gamma ha tenido su desarrollo fundamental a través de su efecto regulador sobre las células fagocíticas y presentadoras de antígenos, empleándose en pacientes con deficiencias en estas funciones y en infecciones intracelulares del sistema reticuloendotelial. Otras citoquinas de relevante aplicación clínica son el factor de crecimiento de colonias granulocito-macrófago (GMCSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF). Estos factores han alcanzado su desarrollo a través de la aplicación de sus efectos biológicos sobre la hematopoyesis, como estimuladores de la producción leucocitaria en pacientes neutropénicos (26). Sin embargo, en la actualidad, se están expandiendo los estudios encaminados a definir la aplicación terapéutica de estas moléculas como moduladores de las células efectoras maduras. En este sentido destacan los trabajos de aplicación del empleo del GMCSF en el tratamiento del melanoma (27). Otras citoquinas en desarrollo incluyen al factor de necrosis tumoral alfa (15,16), el factor de crecimiento de queratinocitos, etc. Entre los moduladores biológicos con actividad intrínseca se incluyen los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a diferentes componentes estructurales del sistema inmune. Así, los anticuerpos dirigidos frente al complejo monomórfico CD3 se utilizan para dejar al paciente sin linfocitos T en el contexto de rechazo de aloinjertos (13) y en enfermedades autoinmunes (14).

Los anticuerpos monoclonales anti CD20, por el contrario, eliminan selectivamente células B, y se emplean en síndromes linfoproliferativos de esta estirpe celular (31) y también se está iniciando su uso en enfermedades autoinmunes (32). El número de anticuerpos monoclonales en desarrollo, e iniciando sus aplicaciones en ensayos clínicos, es amplio e incluyen los dirigidos frente a diferentes antígenos de membrana asociados a distintos estadios de activación o diferenciación de células del sistema inmune. El empleo de anticuerpos monoclonales también se investiga y aplica en clínica con el intento de bloqueo de moléculas propias o extrañas con potencial acción lesiva. En este grupo se incluyen los anticuerpos monoclonales anti-factor de necrosis tumoral, con utilización en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn (15,16). También se emplean anticuerpos monoclonales frente a antígenos tumorales, intentando incrementar la capacidad efectora del sistema inmune, y están en desarrollo otros dirigidos frente a receptores de membrana de las células del sistema inmune, tratando de potenciar o suprimir la señalización generada por estas moléculas. Igualmente están expandiéndose las aplicaciones clínicas de anticuerpos dirigidos frente a moléculas de membrana asociadas a la transformación tumoral. Entre los moduladores de la respuesta biológica con actividad intrínseca se incluyen los receptores solubles de citoquinas y quimioquinas. El más desarrollado hasta la actualidad es el de la interleuquina 1, con aplicación terapéutica en la artritis reumatoide (33).

Entre los moduladores de la respuesta biológica, con capacidad de modular la función de las células del sistema inmune, se incluyen las vacunas, tanto en sus aplicaciones infecciosas y tumorales como con antígenos propios en enfermedades autoinmunes. A este grupo también pertenecen fármacos con actividad multiespecífica como BCG (34), levamisol (35), AM3 (36), Rubratin (37) y *Polypodium leucotomos* (38).

BCG es uno de los moduladores de la respuesta biológica con más años de estudio y aplicación clínica. En la actualidad, BCG tiene una clara aplicación clínica en la prevención de la recurrencia del tumor superficial de células transicionales de vejiga, empleándose de forma local por instilaciones periódicas trasuretrales. Este fármaco posee un



claro efecto inductor de la respuesta inmune tras su interacción física con el epitelio vesical, provocando la infiltración de la pared por células inmunocompetentes activadas, que parece que justifican la reducción en la aparición de nuevos tumores por la destrucción precoz de aquellas células que hayan sufrido transformación neoplásica. Existen demostraciones científicas que indican que la intensidad de esta respuesta, medida por su repercusión sistémica o local, por la concentración de moléculas inmunoactivas en orina, se relaciona con el beneficio terapéutico obtenido. En este sentido, se ha considerado que, además, el patrón y la intensidad del efecto inmunomodulador conseguido por la administración de BCG intravesical puede ser un factor pronóstico de la respuesta obtenida (Figura 1).

Levamisol es otro fármaco con prolongada presencia en el campo terapéutico de los moduladores de la respuesta biológica. Los resultados clínicos obtenidos avalaron su utilización en el tratamiento adyuvante de los adenocarcinomas de colon.

A este arsenal terapéutico se le ha incorporado un fármaco de origen español, AM3 (Inmunoférón) (36,39), y también otros como el *Polypodium leucotomos* (38).

AM3 es un inmunomodulador con amplia actividad biológica siendo sus principales dianas las células accesorias y fagocíticas, las células NK y los linfocitos T (39,40). AM3 posee una actividad dual sobre las células del sistema monocito-macrófago, con función de agonista parcial (41-43). Este fármaco es capaz de desensibilizar a los monocitos activados de forma reiterada por señales de activación pro-inflamatoria, incluyendo las de origen microbiológico, inhibiendo la exagerada producción del factor de necrosis tumoral alfa (42,43) e interleuquina 1, conservándose la de la 6. Este efecto antiinflamatorio de AM3 se asocia a su acción estimulante de la capacidad fagocítica y microbicida de las células monocitarias y de los granulocitos (39). Esta potente actividad moduladora de AM3 sobre las células del sistema monocito-macrófago aparece asociada a un efecto inductor de la actividad de células NK. La acción biológica de Inmunoférón, modulando la respuesta inflamatoria, se acompaña de una estabilización del compartimento lin-

focitario T en los animales experimentales y en distintas enfermedades humanas, con normalización del estado de activación y funcional de la enfermedad (39,42,43). Por lo tanto, Inmunoférón posee capacidad de restaurar y normalizar funciones reguladoras y efectoras de distintos compartimentos inmunológicos, con especial énfasis en monocitos y células NK y con resultados subsidiarios en los linfocitos T.

Este mencionado mecanismo de acción de AM3 sobre componentes estructurales fundamentales del sistema inmune explica la diversidad de situaciones anómalas del sistema inmune sobre las que es capaz de ejercer su acción farmacológica e inducir y producir efectos terapéuticos (36,39,40). La comprensión de la participación patogénica del sistema inmune en enfermedades y síndromes considerados, clásicamente, como muy diferentes permite explicar el amplio espectro de aplicaciones clínicas de este fármaco.

Desde una perspectiva de análisis clínico se pueden clasificar las aplicaciones del AM3 como terapéuticas y preventivas. Entre aquéllas se incluyen las de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hepatitis B crónica, la estomatitis aftosa recurrente y las infecciones crónicas recidivantes del tracto respiratorio superior (39,44).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un proceso de alta prevalencia, que se asocia a una incrementada susceptibilidad para el desarrollo de infecciones víricas y bacterianas del tracto respiratorio. Estas complicaciones se acompañan de una marcada morbilidad, con importantes repercusiones económicas, y se han implicado en la progresión de la enfermedad obstructiva pulmonar. Aunque los mecanismos celulares y moleculares implicados en esta predisposición al desarrollo de infecciones no se conocen con exactitud, existen resultados que soportan la implicación de las alteraciones funcionales de los linfocitos T y NK y de las células fagocíticas en su patogenia (39). La existencia de estas deficiencias funcionales y el mecanismo de acción previamente descrito de AM3, así como los resultados clínicos publicados del empleo del fármaco en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, nos llevó a investigar los efectos biológicos y clínicos del fármaco en un estudio prospectivo realizado sobre estos pacientes.

Se incluyeron en el trabajo enfermos con una FEV1/FVC menor del 70% y FEV entre 35 y 70% sin evidencia de un componente significativo de reversibilidad. También se exigió como criterio de inclusión la evidencia de, al menos, dos episodios de exacerbación respiratoria en el año previo al inicio del estudio, definidos por los criterios clínicos habituales. Los enfermos debían haber suspendido el hábito del tabaco al menos seis meses antes de su inclusión en el estudio. Se estudiaron en este ensayo clínico prospectivo, randomizado y doble ciego treinta enfermos en el brazo que recibió AM3 (3 gramos/día) y treinta en el de un placebo físicamente indistinguible al fármaco del estudio durante noventa días. No existieron diferencias significativas en los parámetros de edad, sexo, función respiratoria, empleo de esteroides inhalados y tabaquismo entre ambos grupos de pacientes. Se comprobó que en condiciones basales, antes del inicio del tratamiento, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentaban una deficiente actividad fagocítica en los monocitos y en los granulocitos de sangre periférica con respecto a un grupo de cincuenta voluntarios sanos de similar edad y sexo (Figura 2). El tratamiento con AM3 indujo un significativo aumento en la capacidad fagocítica de estas células efectoras de los pacientes alcanzando niveles similares a los de los controles sanos (Figura 3). Por el contrario en el grupo que recibió placebo, que basalmente era similar al del AM3, no se observó ninguna modificación estadísticamente significativa de la capacidad fagocítica de las distintas poblaciones celulares estudiadas (Figura 3). Simultáneamente se investigó la actividad citotóxica de las células de los pacientes, que también fue defectuosa con respecto a la de los controles sanos (Figura 4). De forma similar a la objetivada en la función fagocítica, el empleo terapéutico del AM3 indujo un significativo incremento y normalización de la deficiente función efectora de las células NK cuantificadas al inicio del estudio (Figura 4). En el brazo tratado con placebo no se observó ninguna variación significativa en la deficiente actividad NK encontrada en los pacientes (Figura 4).

En estos enfermos se analizó también el compartimento linfocitario T y se encontró que el tratamiento con Inmunoferrón se asocia a un marcado y significativo aumento de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) producido por estas células además de su normalización funcional (Figura 5).

El efecto modulador sobre esta citoquina, relevante marcador del patrón de respuesta cooperadora tipo 1 (Th<sub>1</sub>), puede participar en la demostrada normalización de las funciones efectoras fagocíticas y citotóxicas.

Estos efectos y mecanismos de acción de Inmunoferrón en el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica permiten explicar los hallazgos clínicos encontrados en trabajos previos con el fármaco. En un meta-análisis efectuado se demuestra que la administración de Inmunoferrón se asocia a una disminución del número de brotes de reactivación de la enfermedad, de su duración y de la necesidad y tiempo de empleo de antibióticos.

En la actualidad se está investigando la repercusión biológica de la normalización de las funciones efectoras previamente descritas y de la reducción de episodios de reactivación sobre parámetros inflamatorios implicados en la inducción del daño tisular y su posible impacto en la historia natural de la enfermedad.

AM3 también se ha utilizado en el tratamiento de infecciones virales. En un trabajo realizado en pacientes con infección crónica por el virus B de la hepatitis se comprobó que la administración terapéutica de AM3 durante 12 meses indujo una respuesta completa del 61% con negativización del DNA viral, negativización del antígeno e inducción de anticuerpos antígeno e (36).

Otra aplicación clínica del AM3 es el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente, en la que el fármaco induce una reducción en el número y duración de los brotes lesionales (44). En estos enfermos se ha demostrado que el empleo del fármaco se asocia a un incremento numérico de células NK (44).

Como modelo representativo del empleo adyuvante a vacunas de AM3 se puede incluir el estudio realizado con la vacuna del virus B en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa terapéutico de hemodiálisis periódica. Estos enfermos representan una población con marcadas alteraciones funcionales del sistema inmune de compleja

etiopatogenia. En la génesis de estas alteraciones inmunológicas se incluyen factores relacionados con la enfermedad causal del daño renal, con la uremia, con la exposición a las membranas de hemodiálisis y a otros factores. En esta situación de inmunodeficiencia e inflamación los pacientes hemodializados presentan un alto riesgo de padecer infecciones, incluyendo las relacionadas con los hemoderivados, como la hepatitis por virus B, que causa elevada morbilidad y mortalidad. Desafortunadamente, la inmunodeficiencia encontrada en estos pacientes explica la baja eficacia de la vacuna del virus B en la inducción de una respuesta protectora en el paciente. Hasta la actualidad se han utilizado diferentes adyuvantes para intentar incrementar la respuesta inmune a la vacuna del virus B, entre los que se incluyen citoquinas como el interferón alfa y gamma, la interleuquina 2 y el GM-CSF. Teniendo en cuenta los efectos inmunomoduladores de Inmunoferón, y la necesidad clínica de potenciar la eficacia de la vacuna del virus B en estos pacientes, se decidió realizar un estudio randomizado, doble ciego, comparativo de AM3 y placebo como adyuvantes a un protocolo de vacunación acelerada del virus B en pacientes hemodializados con insuficiencia renal crónica (36). A los pacientes se les trató con AM3 (3 gramos/día) o con placebo indistinguible durante treinta días consecutivos desde catorce antes de la primera de las administraciones de 40 mg de la vacuna de DNA recombinante HBsAg (aplicada en los días 0, 10, 21 y 90). Los títulos de anticuerpos anti-HBsAg se determinaron a los 120 y 270 días de seguimiento tras la vacunación. No existieron diferencias significativas en la distribución de edad, sexo, medidas antropométricas, tratamiento con eritropoyetina, prevalencia de la infección por virus C, tiempo y características de la hemodiálisis entre los 132 pacientes que recibieron placebo y los 137 que fueron tratados con Inmunoferón. Los resultados obtenidos demostraron claramente que el porcentaje de pacientes que alcanzaron y mantuvieron títulos de anticuerpos a nivel protector (más de 100 UI/L de anti-HBsAg) fueron significativamente superiores en los pacientes que recibieron AM3 con respecto a los tratados con placebo a los seis meses de seguimiento (Figura 6). Además, también fueron superiores las cifras de los anticuerpos cuantificadas en los pacientes tratados con AM3 que en los del grupo placebo. Es claro que estos resultados avalan el empleo clínico de AM3 para la consecución de un estado de protección mante-

nido frente a la infección por el virus C en estos pacientes. En trabajos previos ya se había observado que el empleo de AM3 era capaz de rescatar pacientes no respondedores a la vacuna en diferentes situaciones clínicas.

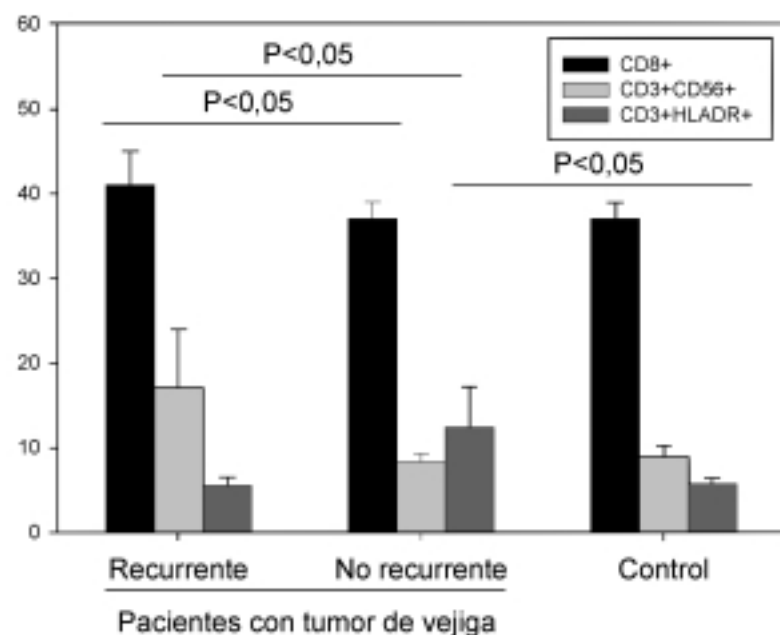
Estos resultados indican las amplias potencialidades terapéuticas de los moduladores de la respuesta biológica en diferentes situaciones patológicas asociadas a alteraciones del sistema inmune. En la actualidad se acepta la relevancia patogénica de las moléculas y células inmunes en un amplio espectro de entidades nosológicas en las que, por incremento o disminución de sus funciones, se producen daños inflamatorios tisulares además de favorecer la acción patógena de agentes infecciosos o tumorales. El adecuado conocimiento de las alteraciones moleculares y celulares de las enfermedades y la definición de los efectos biológicos inducidos por los moduladores biológicos permitirá seguir progresando en la optimización de su empleo, identificándose los respondedores, planteándose estrategias de asociación temporal y/o secuencial y la pertinente dosificación de estos fármacos. En la actualidad nos encontramos en el umbral del paso del empleo intuitivo de estos fármacos a su justificada aplicación clínica, fundamentada en los criterios de demostración farmacológica actualmente en vigor y en el desarrollo de una enorme potencialidad curativa y preventiva.

**Referencias.**

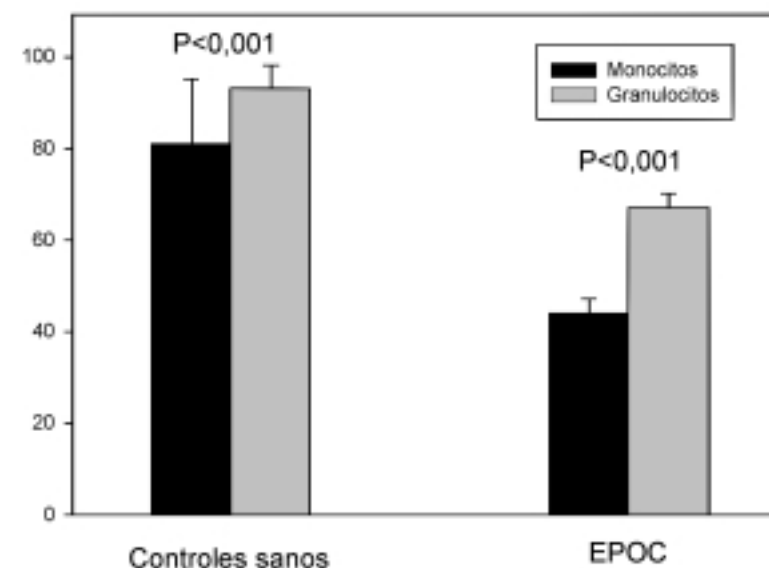
- 1.- Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Defensa contra la infección. En *Inmunobiología*. 4th ed. Masson, 2000; 363-415.
- 2.- Medema JP, Borst J. T cell signaling: a decision of life and death. *Hum Immunol*. 1999; 60(5):403-11.
- 3.- Rivoltini L, Carrabba M, Huber V, Castelli C, Novellino L, Dalerba P, Mortarini R, Arancia G, Anichini A, Fais S, Parmiani G. Immunity to cancer: attack and escape in T lymphocyte-tumor cell interaction. *Immunol Rev*. 2002; 188(1):97-113.
- 4.- Iltantzi C, Thomson DM, Michaelidou A, Benchimol S, Stanners CP. Identification of a human cancer related organ-specific neoantigen. *Microbiol Immunol*. 1993; 37(2):119-28.
- 5.- Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Manipulación de la respuesta inmunitaria. En *Inmunobiología*. 4th ed. Masson, 2000; 537-578.
- 6.- Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001; 345(10):747-55.
- 7.- Kim PK, Deutschman CS. Inflammatory responses and mediators. *Surg Clin North Am*. 2000; 80(3):885-94.
- 8.- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001; 345(5):340-50.
- 9.- Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001; 344(1):30-7.
- 10.- Kay AB. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001; 344(2):109-13.
- 11.- Moreland LW, Misischia RJ. Rheumatoid arthritis: developing pharmacological therapies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002; 11:927-35.
- 12.- Rotrosen D, Matthews JB, Bluestone JA. The immune tolerance network: a new paradigm for developing tolerance-inducing therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110(1):17-23.
- 13.- Loertscher R. The utility of monoclonal antibody therapy in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2002; 34(3):797-800.
- 14.- Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, Gitelman SE, Harlan DM, Xu D, Zivin RA, Bluestone JA. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002; 346(22):1692-8.
- 15.- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999; 340(4):253-9.
- 16.- Abuzakouk M, Feighery C, Jackson J. Tumour necrosis factor blocking agents: a new therapeutic modality for inflammatory disorders. *Br J Biomed Sci*. 2002; 59(3):173-9.
- 17.- Molto L, Carballido J, Manzano L, Martinez-Martin B, Esquivel F, Chafer J, Olivier C, Alvarez-Mon M. Immunological changes in peripheral blood mononuclear cells of patients with metastatic renal cell carcinoma after low doses of subcutaneous immunotherapy with IFN-alpha-2b and IL-2. *J Immunother*. 1999; 22(3):260-7.
- 18.- Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Sherry R, Restifo NP, Hübicki AM, Robinson MR, Raffeld M, Duray P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, Mavroukakis SA, White DE, Rosenberg SA. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science*. 2002; 298(5594):850-4.
- 19.- Keilholz U, Gore ME. Biochemotherapy for advanced melanoma. *Semin Oncol*. 2002; 29(5):456-61.
- 20.- Parienti JJ. Cytokine therapy or structured treatment interruptions in HIV infection: which is best? *Expert Opin Pharmacother*. 2002; 3(6):719-26.
- 21.- Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17(4):409-14.
- 22.- Esquivel F, Albillos A, Carrion F, Prieto A, Reyes E, Martinez-Martin B, Calleja JL, Cacho G, Alvarez-Mon M. Relationship between response to interferon-alpha and function of peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis C patients. *Dig Dis Sci*. 2002; 47(10):2154-62.
- 23.- Lee SJ, Klein JP, Anasetti C, Antin JH, Loberiza FR, Bolwell BJ, LeMaistre CF, Litzow MR, Marks D, Waller EK, Matlack M, Giralt S, Horowitz MM. The effect of pretransplant interferon therapy on the outcome of unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in first chronic phase. *Blood*. 2001; 98(12):3205-11.
- 24.- Miguel JF, Gonzalez M, Caballero MD, Rios A, Santoro T, Zola H, Lopez Borrasca A. Immunologic characterization of hairy-cell leukemia or tricholeukemia. *Sangre (Barc)*. 1984; 29(3):280-6.
- 25.- Khan O, Zabad R, Caon C, Zvartau-Hind M, Tselis A, Lisak R. Comparative assessment of immunomodulating therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2002; 16(8):563-78.
- 26.- Reyes E, Garcia-Castro I, Esquivel F, Hornedo J, Cortes-Funes H, Solovera J, Alvarez-Mon M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) transiently suppresses mitogen-stimulated T-cell proliferative response. *Br J Cancer*. 1999; 80(1-2):229-35.
- 27.- McClay EF. Adjuvant therapy for patients with high-risk malignant melanoma. *Semin Oncol*. 2002; 29(4):389-99.
- 28.- Arend WP. The mode of action of cytokine inhibitors. *J Rheumatol*. 2002; 29 Suppl 65:16-21.
- 29.- Ajuebor MN, Swain MG, Perretti M. Chemokines as novel therapeutic targets in inflammatory diseases. *Biochem Pharmacol*. 2002; 63(7):1191-6.
- 30.- Rauova L, Rovinsky J, Shoenfeld Y. Immunomodulation of autoimmune diseases by high-dose intravenous immunoglobulins. *Springer Semin Immunopathol*. 2001; 23(4):447-57.
- 31.- Kosmas C, Stamatoopoulos K, Stavroyianni N, Tsavaris N, Papadaki T. Anti-CD20-based therapy of B cell lymphoma: state of the art. *Leukemia*. 2002; 16(10):2004-15.
- 32.- Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(10):922-4.
- 33.- Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(9):972-80.
- 34.- Reyes E, Carballido J, Manzano L, Molto L, Olivier C, Alvarez-Mon M. The association between CD2+ peripheral blood lymphocyte subsets and the relapse of bladder cancer in prophylactically BCG-treated patients. *Br J Cancer*. 1999; 79(7-8):1162-7.
- 35.- Bernhard J, Lowy A, Maibach R, Hurny C. Response shift in the perception of health for utility evaluation. an explorative investigation. *Eur J Cancer*. 2001; 37(14):1729-35.
- 36.- Perez-Garcia R, Perez-Garcia A, Verbeelen D, Bernstein ED, Villarrubia VG, Alvarez-Mon M. AM3 (Immunoferon) as an adjuvant to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 61(5):1845-52.
- 37.- Zlotta AR, Schulman CC. Biological response modifiers for the treatment of superficial bladder tumors. *Eur Urol*. 2000; 37 Suppl 3:10-5.
- 38.- Gonzalez S, Alcaraz MV, Cuevas J, Perez M, Jaen P, Alvarez-Mon M, Villarrubia VG. An extract of the fern *Polypodium leucotomos* (Difur) modulates Th1/Th2 cytokines balance in vitro and appears to exhibit anti-angiogenic activities in vivo: pathogenic relationships and therapeutic implications. *Anticancer Res*. 2000; 20(3A):1567-75.
- 39.- Prieto A, Reyes E, Bernstein ED, Martinez B, Monserrat J, Izquierdo JL, Callol L, de Lucas P, Alvarez-Sala R, Alvarez-Sala JL, Villarrubia VG, Alvarez-Mon M. Defective natural killer and phagocytic activities in chronic obstructive pulmonary disease are restored by glycoprophosphopeptical (Immunoferon). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(7):1578-83.
- 40.- Villarrubia VG, Moreno Koch MC, Calvo C, Gonzalez S, Alvarez-Mon M. The immunosenescent phenotype in mice and humans can be defined by alterations in the natural immunity reversal by immunomodulation with oral AM3. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1997; 19:53-74.
- 41.- Brieve A, Guerrero A, Alonso JL and Pivel JP. Immunoferon: a glycoconjugate of natural origin that protects mice from endotoxemia. In: 5th world congress on trauma, shock, inflammation and sepsis, Munich, 2000 (Ed. E. Faist).
- 42.- Brieve A, Guerrero A, Alonso-Lebrero JL, Pivel JP. Immunoferon, a glycoconjugate of natural origin, inhibits LPS-induced TNF-alpha production and inflammatory responses. *Int Immunopharmacol*. 2001; 1(11):1979-87.
- 43.- Brieve A, Guerrero A, Pivel JP. Immunoferon, a glycoconjugate of natural origin, regulates the liver response to inflammation and inhibits TNF-alpha production by an HPA axis-dependent mechanism. *Int Immunopharmacol*. 2002; 2(6):807-13.
- 44.- Lacosta Nicolas JL, Martinez Iniguez JC. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A bibliographic review. *Rev Clin Esp*. 1998; 198(4):234-6.

**Figuras y leyendas.**

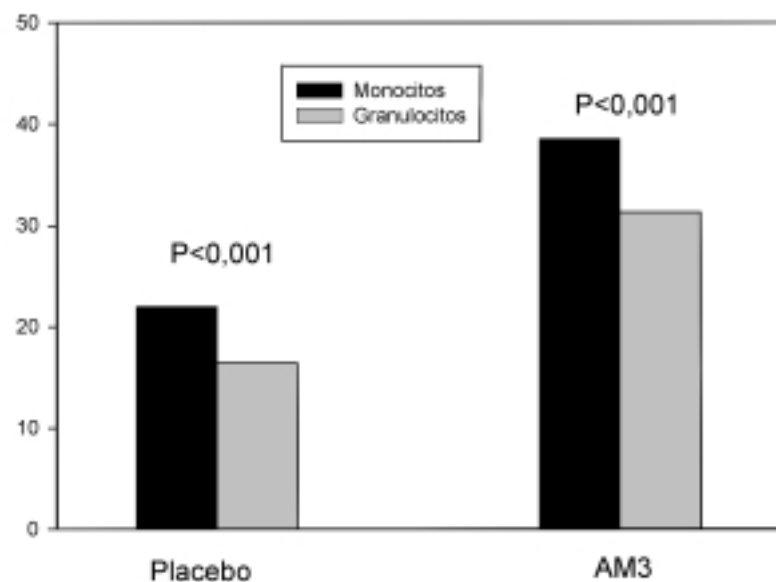
**Figura 1.** Expresión de marcadores de superficie en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con tumor transicional de vejiga. Posible valor pronóstico tras el tratamiento con BCG. Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.



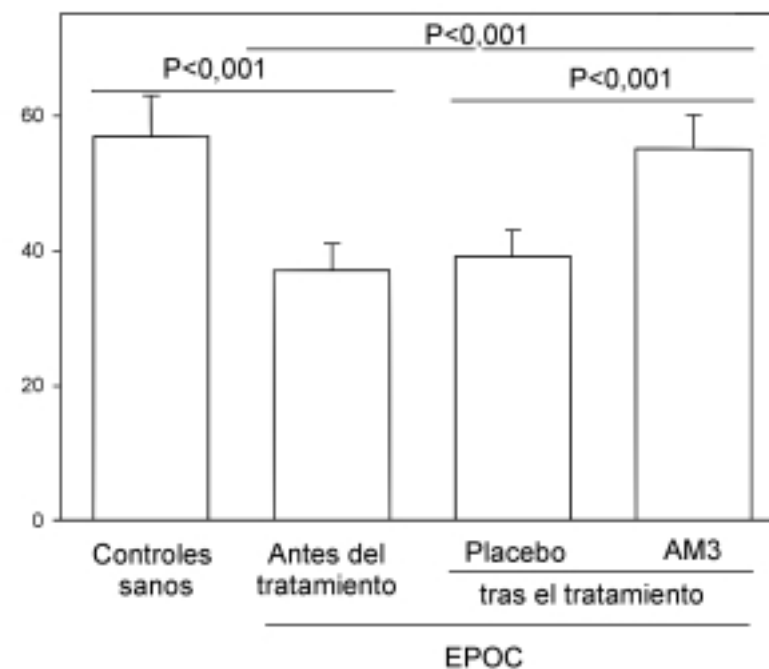
**Figura 2.** Deficiente actividad fagocítica en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.



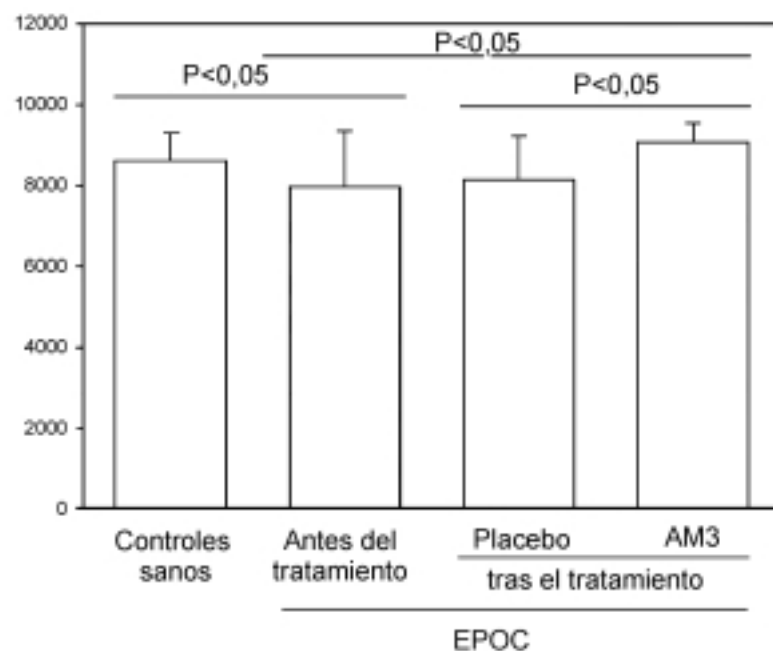
**Figura 3.** Efecto de AM3 o placebo sobre la actividad fagocítica de monocitos y granulocitos de sangre periférica de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los valores se expresan como media.



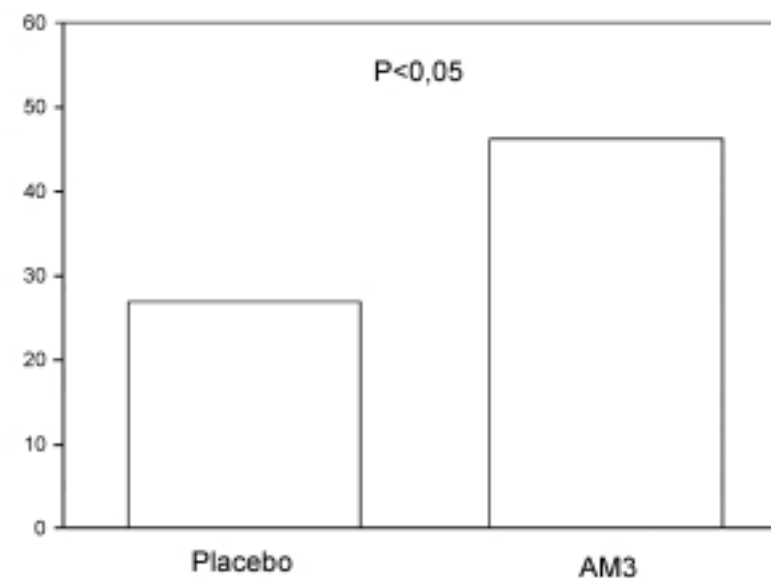
**Figura 4.** Deficiente actividad citotóxica de las células mononucleares de sangre periférica ante células diana K562 (50:1) de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Efecto del tratamiento con AM3 o placebo. Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

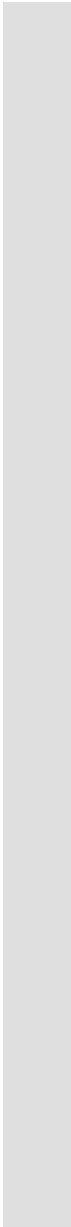


**Figura 5.** El tratamiento con AM3 se asocia con la normalización de la producción intra-citoplasmática de IFN en las células CD8+. Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.



**Figura 6.** Efecto de AM3 o placebo como adyuvantes en un protocolo de vacunación acelerada del virus B en pacientes hemodializados con insuficiencia renal crónica a los seis meses de seguimiento.





# **LOS INTERFERONES. RELEVANCIA DEL INTERFERÓN PEGILADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C**

*Dr. D. Agustín Albillos Martínez*

Profesor Titular de Medicina.  
Universidad de Alcalá de Henares.

---



La infección por el virus de la hepatitis C afecta a unos 300 millones de personas en todo el mundo. El tratamiento idóneo de tales pacientes consiste en la administración conjunta de interferón alfa (IFN) y de ribavirina, durante 24 ó 48 semanas, dependiendo de las características del virus y del huésped. Este régimen terapéutico logra una respuesta virológica sostenida en el 40% de los casos. Los tres tipos de IFN disponibles en la actualidad son el 2b, 2a y consenso.

En años recientes se ha desarrollado una nueva formulación de IFN, el IFN pegilado, con el fin de conseguir una mayor eficacia y una posología más cómoda. El IFN convencional se administra por vía subcutánea 3 veces por semana, pues su vida media es relativamente corta (6-8 h). La tasa de recambio del virus de la hepatitis C es alta (vida media de 2-3 h) y su carga en el organismo se estima en  $1 \times 10^{11-12}$  viriones. Estos hechos explican, en cierta medida, la limitada eficacia de la terapia con IFN convencional en el tratamiento de esta enfermedad y constituyen la base para el desarrollo de formulaciones de IFN que actúen a más largo plazo y ejerzan una presión antiviral más constante.

Los polietilenglicoles (PEG) son polímeros anfífilos de pesos moleculares variables que pueden unirse covalentemente a proteínas. La modificación de las proteínas con PEG aumenta su solubilidad, proporciona una absorción mantenida, reduce su inmunogenicidad y proteólisis, disminuye su aclaramiento renal y optimiza sus propiedades de distribución. Estos factores contribuyen a aumentar la exposición del organismo a la proteína, su eficacia y tolerancia, al mismo tiempo que permiten aumentar el intervalo entre dosis. La unión de las moléculas de PEG IFN mejora las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de éste (1). La unión de IFN 2b con una molécula lineal de 12 kDa de monometoxi PEG resulta en PEG-IFN 2b (PEG-INTRON, Shering), y la unión de IFN 2a con una molécula ramificada de cadenas 40 kDa de monometoxi PEG resulta en PEG-IFN 2a (Pegasys, Roche). En comparación con el IFN convencional, la velocidad de aclaramiento sistémico de los IFN pegilados está disminuida y la vida media plasmática prolongada aproximadamente 10 veces, lo que permite su administración semanal. Los dos IFN pegilados son ligeramente diferentes en lo que se refiere a vías metabólicas y ritmo de eliminación.

El IFN convencional y el pegilado poseen básicamente similares efectos cualitativos sobre los leucocitos, las plaquetas, la temperatura corporal, la neopterina sérica y la 2'-5' oligoadenilato-sintetasa (1). Ambos fármacos producen incrementos dosis dependientes de la neopterina sérica. La intensidad y duración de la hipertermia es semejante para el IFN pegilado y el convencional, alcanzando el pico a las 12 horas y resolviéndose a las 24-36 horas. La magnitud de estos efectos se amiora tras la administración repetida de IFN pegilado, aún cuando los niveles alcanzados son similares o incluso superiores, probablemente como consecuencia de un descenso en la densidad de receptores de IFN. Otras respuestas como el aumento de la neopterina y el descenso del RNA del virus C en suero no parecen reducirse con el tiempo. Asimismo, existe una relación dosis-respuesta con un incremento en la magnitud de cada respuesta para pegIFN a2b desde 0,035 a 1-1,5 µg/kg (2).

Los ensayos clínicos controlados publicados demuestran que en la hepatitis crónica C la monoterapia con pegIFN duplica la tasa de respuesta sostenida frente a la monoterapia con IFN convencional (de aproximadamente el 15% al 30%) (3, 4). Incluso en pacientes con cirrosis hepática, 180µg semanales de pegIFN 2a durante 48 semanas consiguen una tasa de respuesta sostenida del 29% (5). Sin embargo, la monoterapia con pegIFN es menos eficaz que la terapia antiviral actual combinando IFN convencional y ribavirina. Es por ello que la monoterapia con pegIFN se limitará a los pacientes en los que la ribavirina se encuentre contraindicada por insuficiencia renal, anemia o cardiopatía isquémica inestable.

La eficacia de la combinación de pegIFN y ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C se ha demostrado en dos grandes estudios controlados, uno utilizando pegIFN 2b y otro con pegIFN 2a (6, 7). En el primero 1.530 pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento durante 48 semanas con pegIFN (1,5 µg/kg.sem) y ribavirina (800 mg/d), pegIFN (1,5 µg/kg.sem durante 4 sem y después 0,5 µg/kg.sem) y ribavirina (1.000-1.200 mg/d), o IFN 2b (3 MU/3 veces sem) y ribavirina (1.000-1.200 mg/d). La tasa de respuesta virológica sostenida fue superior en el grupo de pegIFN de 1,5 µg/kg.sem que en los otros dos

(54% frente a 47%). El beneficio de la dosis de 1,5 µg/kg.sem de pegIFN y ribavirina fue especialmente evidente en pacientes con genotipo 1, en los que la tasa de respuesta fue del 42%, frente al 33% y 34% observado en los otros grupos de tratamiento. Ello fue debido, principalmente, a un mayor número de pacientes que aclararon el virus durante el tratamiento y, en menor medida, a reducción en la tasa de recaída una vez finalizada la terapia. Las respuestas de los pacientes infectados por los genotipos 2 y 3 fueron uniformemente altas (>80%) y similares para los tres regímenes terapéuticos. El estudio con pegIFN 2a incluyó también 3 grupos tratados durante 48 semanas con pegIFN (180 µg/sem) y ribavirina (1.000-1.200 mg/d), pegIFN (180 µg/sem) y placebo o IFN convencional (3 MU/3 veces sem) y ribavirina (1.000-1.200 mg/d). Las tasas de respuesta sostenida fueron, respectivamente, del 56%, 45% y 30%.

Los efectos adversos observados en estos estudios con la combinación de pegIFN y ribavirina fueron similares a los existentes con la terapia combinada convencional. La frecuencia de efectos adversos graves, en particular los de índole psiquiátrica, es semejante. La incidencia del síndrome pseudogripal y de neutropenia es mayor, como corresponde a la mayor dosis de IFN utilizada, lo que supone ajustar con más frecuencia las dosis. Las reacciones cutáneas en el lugar de inyección son también más comunes.

## REFERENCIAS

1. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon alfa-2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-67.
2. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, et al. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:647-53.
3. Zeukem S, Feinman SV, Rasenacks J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
4. Lindsay K, Trepo C, Heintges T, et al. A randomised, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
5. Heathcote J, Shiffman ML, Cooksley GE, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
6. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, et al. Pegylated interferon alfa-2a in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 2001;120:55A.



## ANTICUERPOS MONOCLONARES Y OTROS MODULADORES

*Dr. D. Luis Manzano Espinosa*

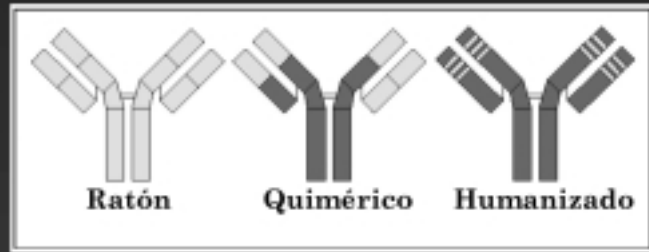
Profesor Titular de Medicina Interna.  
Universidad de Alcalá de Henares.

---

Las inmunoglobulinas producidas por el organismo en respuesta a la presencia de un antígeno suelen dirigirse contra múltiples determinantes antigénicos (haptenos), configurando un conjunto policlonal de moléculas de especificidades muy diversas. En la actualidad disponemos de procedimientos biotecnológicos que permiten producir cantidades ilimitadas de anticuerpos monoclonales, es decir, con una sola especificidad. La obtención de estos mab (mab; del inglés monoclonal antibody) ha constituido uno de los hitos más relevantes de la inmunología moderna, de enorme repercusión no sólo en el área de la experimentación básica, sino también en el campo de la investigación clínica con finalidad diagnóstica y terapéutica.

La técnica que posibilitó su producción fue brillantemente desarrollada por Milstein y Köhler en 1975 (ambos fueron premios Nobel en 1984), mediante la immortalización de una célula plasmática secretora de anticuerpos monoespecíficos. Esto se consigue a través de la selección de una célula plasmática que produzca un anticuerpo único, y su posterior fusión con una célula del mieloma. De esa forma, se genera un clon celular que produce el anticuerpo deseado de manera continua e inmutable. Estas estirpes celulares desarrolladas mediante la fusión de una célula plasmática y una célula del mieloma se denominan *hibridomas*.

La extraordinaria capacidad de reconocimiento de fragmentos moleculares por el sistema inmunitario de los mamíferos permite la generación de una enorme diversidad de anticuerpos dirigidos contra cualquier molécula diana que pueda estar implicada en patología humana. Además, es posible modificar por técnicas de ingeniería genética la estructura molecular del anticuerpo naturalmente generado, con claras ventajas en su aplicación clínica. En este sentido, es factible la producción de anticuerpos “humanizados” o quiméricos mediante la sustitución de la porción constante de la inmunoglobulina (Ig) del ratón por la porción constante de la Ig humana, o mediante la inserción en una Ig humana de secuencias de la molécula del ratón de la región hipervariable denominadas CDR (*Complementary Determining Regions*, regiones determinantes de la complementariedad), que conforman las paredes de contacto con el antígeno (Figura 1). A diferen-

**Figura 1. Modelos genéticos de Ac monoclonales**

cia de las Ig completas de ratón, estos anticuerpos tienen una mayor vida media y menor capacidad inmunogénica de inducir una respuesta inmunitaria frente a ellos al ser introducidos en el organismo humano, con el consiguiente beneficio clínico-terapéutico. El problema de la inmunogenicidad de los mab se resolverá definitivamente cuando su estructura sea completamente humana. A este respecto, conviene señalar que la generación de mab humanos son una realidad tecnológica hoy día, cuyo empleo en patología será inminente.

La biotecnología basada en el diseño de mab representa en la actualidad una herramienta de extraordinaria utilidad en Biomedicina, cuyas potenciales aplicaciones posibilitan la concepción de una gran diversidad de estrategias terapéuticas. Básicamente, el efecto terapéutico de estos anticuerpos es consecuencia de tres mecanismos de acción: 1) bloqueo molecular, anulando funcionalmente productos solubles o receptores celulares con acciones biológicas relevantes; 2) señalización celular, induciendo cambios intracitoplasmáticos que modifican la respuesta celular y 3) destrucción celular, por la capacidad del anticuerpo sobre la célula diana para activar el complemento, promover la denominada citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) o efectuar directamente su lisis mediante la conjugación al anticuerpo de isótopos radiactivos o toxinas. En este último caso, el efecto terapéutico estaría ejercido por la molécula asociada y la especificidad de acción por los

mab dirigidos a los componentes celulares o moleculares diana. Ejemplos ilustrativos de los mecanismos mencionados son los anticuerpos frente al factor de necrosis tumoral (infiximab-bloqueo-), la molécula HER-2 (trastuzumab-señalización-) o los anticuerpos conjugados con itrio frente al receptor CD20 (ibritumomab tiuxetan-destrucción-).

Además de los mab, otra aproximación molecular para modular la respuesta biológica, de gran desarrollo actual, es la basada en el uso de receptores solubles. El fundamento terapéutico de esta estrategia consiste en el bloqueo de ligandos solubles o celulares implicados en patología humana, y su principal área de investigación están siendo las enfermedades inflamatorias. En concreto, el único producto de esta familia aprobado por ahora es el receptor soluble del TNF (etarnecept) cuyo beneficio terapéutico como antiinflamatorio ha sido demostrado en la artritis reumatoide y en la artritis psoriásica.

A continuación, se analizará las principales indicaciones terapéuticas del uso de los mab, con una breve mención al empleo de los receptores solubles. Es importante resaltar que, aunque la aplicación clínica de estos productos biológicos es ya una realidad tangible de la práctica médica, su verdadera dimensión en patología humana es, en este momento, inimaginable. Teniendo en cuenta que el conjunto de especificidades que disponemos de mab es todavía muy limitado y que la mayor parte de los anticuerpos sintetizados están aún en fase experimental, es obvio que el catálogo de sus indicaciones se incrementará considerablemente en los próximos años. Sin duda, estas estrategias biomoleculares revolucionarán el tratamiento médico.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Como sucede con otros agentes moduladores de la respuesta biológica, el uso de los mab se centra fundamentalmente en aquellas áreas de la patología humana en las que las alteraciones de la respuesta inmuno-inflamatoria constituyen un factor patógeno esencial, como son los procesos autoinmunes, la enfermedades neoplásicas y el rechazo de trans-

plantes. Sin embargo, partiendo de la base que es factible la generación de mab que interaccionen con cada una de las moléculas propias del organismo o de elementos extraños, potencialmente las acciones beneficiosas de estas moléculas pueden ejercerse sobre una amplia diversidad de fenómenos implicados en biopatología, como por ejemplo la agregación plaquetaria (cardiopatía isquémica) o la capacidad invasiva microbiana (infecciones virales). En la actualidad son 9 los mab aprobados para su uso en humanos. Desde el punto de vista terminológico todos acaban con el sufijo “mab”, que denota su condición de anticuerpo monoclonal. En esta lista no se incluye el OKT3 (Orthoclone), que fue el primer mab utilizado en clínica, como tratamiento preventivo del rechazo agudo del trasplante renal, cuya estructura es totalmente de ratón y su empleo actualmente es muy limitado.

Es preciso aclarar que la experiencia clínica de estos biofármacos es aún limitada para conocer con exactitud las mejores condiciones de su uso, tanto en términos de dosis y seguridad a largo plazo, así como sus indicaciones terapéuticas. Otro aspecto determinante en el empleo de los mab, sobre todo en sociedades como la nuestra que poseen sistemas nacionales de salud altamente competentes y eficaces, es su elevadísimo coste. Esta circunstancia exige una cuidadosa ponderación de sus beneficios antes de su aplicación generalizada en la práctica clínica.

#### **Infliximab** (Remicade 8/1998)

Es un mab quimérico IgG1 que se une al TNF, tanto soluble como adherido a la superficie celular. El fundamento de su aplicación clínica se basa principalmente en bloquear la acción proinflamatoria del TNF, implicada en la fisiopatología de diferentes enfermedades inflamatorias del sistema inmunitario. Por el momento, el infliximab ha supuesto un claro avance en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide.

Enfermedad de Crohn. El infliximab está indicado en aquellos pacientes con lesiones intestinales fistulizantes o con actividad moderada-severa que no responden a las pautas convencionales de tratamiento. Las dosis habituales son 5 mg/kg seguidas de dosis cada 2-8 semanas en función de la respuesta, que se estima globalmente en torno a un

50% y, comparativamente con placebo, 3 veces superior a éste. Una complicación preocupante, que sucede con frecuencia tras la resolución de la actividad inflamatoria, es el desarrollo de estenosis cicatriciales intestinales, con el consiguiente riesgo de obstrucción y la necesidad de intervención quirúrgica.

Artritis reumatoide. Se acepta su empleo en los casos resistentes a metotrexate a dosis de 3mg/kg, repetida a las 2 y 6 semanas. Posteriormente, en los pacientes que responden, cuya cifra aproximadamente es de un 50%, se re-administra la misma dosis cada 8 semanas.

Conviene matizar que en estas indicaciones los criterios de respuesta se expresan en términos de remisión, que en modo alguno equivale a curación, de manera que muchos de los pacientes que responden recidivan al cabo del tiempo. Ello implica que, reconociendo la utilidad clínica del infliximab como bloqueante de los efectos inflamatorios del TNF, la curación definitiva de estos procesos no se conseguirá hasta que no se conozca con precisión las alteraciones inmunitarias esenciales que desencadenan posteriormente la inadecuada respuesta inmune-inflamatoria responsable de la enfermedad.

En cuanto a los efectos secundarios, las reacciones de hipersensibilidad provocadas por la generación de anticuerpos frente a infliximab son las más frecuentes, estimándose en un 5% la posibilidad de desarrollar una reacción inmediata y de un 20-25% la de manifestar un cuadro de hipersensibilidad tardía después de la re-exposición tras un período sin tratamiento de 2-4 años. Además de lo referido, se han comunicado la aparición en casos aislados de síndrome linfoproliferativo y la detección durante el tratamiento en un 7-10% de pacientes de títulos elevados de anti-DNA nativo, sin evidencia clínica de lupus eritematoso, cuya significación por el momento es incierta. Recientemente existen observaciones, no confirmadas, que sugieren la posible asociación del uso del infliximab con la aparición de tuberculosis extrapulmonar.

#### **Basilizimab** (Simulect 12/1998)

Se trata también de un anticuerpo quimérico IgG1k dirigido frente a la

cadena alfa (CD25) del receptor de la IL-2, cuya activación es crucial para la proliferación linfocitaria. En consecuencia, basilizimab actúa modulando negativamente la amplificación de la respuesta inmune. Está indicado en la profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal alogénico, asociado a ciclosporina y corticoides, consiguiendo su administración disminuir en un 25% el riesgo de rechazo. Se espera que en breve plazo se autorice su empleo en el trasplante hepático. La dosis es de un vial de 20 mg infundido dentro de las 2 horas previas a la cirugía del trasplante y repetido 4 días más tarde. En general es bien tolerado y no incrementa la incidencia de infecciones graves. No obstante, un pequeño porcentaje de casos desarrollan reacciones alérgicas agudas, cuya aparición es contraindicación absoluta para su uso posterior.

#### **Daclizumab** (Zenapax 10-1997)

Al igual que basilizimab, su molécula diana es la cadena alfa (CD25) del receptor de la IL-2, por lo que sus acciones biológicas y sus indicaciones terapéuticas son equiparables. Desde el punto de vista de su estructura molecular el daclizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado. Está aprobado en la profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal alogénico en pauta de 5 dosis de 1 mg/kg, administradas, la primera, en el momento de la cirugía y, las otras cuatro, cada 14 días. Los resultados son superponibles a los obtenidos con basilizimab y se espera su próxima autorización en otros tipos de trasplante. Las principales diferencias del daclizumab radican en su mayor coste (aproximadamente el doble que el de basilizimab) y en la ausencia de reacciones alérgicas agudas.

#### **Rituximab** (Rituxan 11-1997).

##### **Ibritumomab tiuxetan** (Zevalin 2-2002)

El rituximab es un mab quimérico IgG1 que reconoce la molécula CD20, expresada exclusivamente en células B. Esta molécula está implicada en la inducción de señales que promueven la activación y proliferación de la población linfocitaria B. Su utilidad terapéutica radica en la capacidad de promover la lisis de células B, a través de inducir fenómenos de actividad citotóxica dependiente de anticuerpo (ADCC) y apoptosis. El rituximab está indicado en los linfo-

mas no Hodgkin de células B foliculares y de bajo grado, recidivantes o resistentes al tratamiento convencional, a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> administrada 4 veces a intervalos de una semana. Para potenciar su efecto lítico se ha diseñado un conjugado de este mab con itrio, denominado ibritumomab tiuxetan, que ha sido recientemente autorizado en los casos anteriores resistentes también al rituximab.

Existen diferentes pautas con resultados que pueden estimarse en un 40% de respuestas (parciales o completas), cuya duración media es de 13 meses. Más del 60% de los pacientes manifiestan una reacción aguda con la primera infusión, caracterizada por fiebre, náuseas, angioedema y broncospasmo, que puede mitigarse con antihistamínicos y antipiréticos.

Es probable que la combinación de rituximab con la pauta quimioterápica estándar de los linfomas B foliculares (CHOP) mejore los resultados actuales, no sólo en los casos recidivantes o resistentes, sino también en aquéllos no tratados previamente.

#### **Trastuzumab** (Herceptin 9/1998)

Es un anticuerpo humanizado dirigido contra la molécula HER2, que se sobreexpresa en un 25% de neoplasias de mama y actúa como receptor de crecimiento tumoral, a través de la activación de enzimas tirosin-kinasas. Su uso está aprobado para los pacientes con cáncer de mama metastásico que sobreexpresen este receptor, bien como tratamiento único o en combinación con paclitaxel. En general la magnitud de su beneficio clínico, aunque estadísticamente significativo, es limitado. Aproximadamente un 4% de los casos alcanzan la remisión completa y un 11% adicional una respuesta parcial, cuya duración media es de 10 meses. La dosis aceptada es de 4 mg/kg de peso inicialmente, seguidas de 2 mg/kg semanalmente. El principal efecto secundario es la aparición de una cardiomiopatía, en general reversible, manifestada por palpitaciones, taquicardia e insuficiencia cardíaca. Sucede en el 4% de los casos tratados en pautas de monoterapia con trastuzumab, pero puede alcanzar cifras superiores al 25% en asociación con doxorubicina.

**Alemtuzumab** (Campath 5-2001)

Se trata de un anticuerpo humanizado IgG1 cuya administración ha sido recientemente aprobada para los pacientes con leucemia linfática crónica. Su diana es la glicoproteína CD52 que se expresa marcadamente en linfocitos T y B normales, así como en una gran proporción de neoplasias de células linfoides en estadios avanzados de diferenciación. Produce una marcada depleción de la población linfoide maligna, con un aceptable perfil de tolerancia y seguridad. Por ahora sólo está indicado en el tratamiento de la leucemia linfática crónica de células B resistente a la quimioterapia convencional, consiguiéndose un porcentaje de respuestas de alrededor del 25%. Otras situaciones clínicas en las que se ha demostrado un beneficio significativo son la leucemia prolinfocítica de células T y la enfermedad de injerto contra huésped en los transplantados de médula ósea.

Es habitual la aparición de una reacción aguda tras la primera dosis, secundaria a la liberación de citoquinas, consistente en fiebre, erupción cutánea y, en ocasiones, disnea e hipotensión. El efecto tóxico más significativo es la producción de una linfopenia prolongada, con el consiguiente riesgo de infección. Por este motivo se aconseja la administración profiláctica de antibióticos.

**Pavilizumab** (Synagis 6-1998)

Un ejemplo de las extraordinarias posibilidades del tratamiento basado en el empleo de anticuerpos monoclonales lo constituye el pavilizumab. Este anticuerpo humanizado IgG1 no reconoce una molécula propia del organismo, sino la proteína F del virus respiratorio sincitial, relacionada con la capacidad infectiva vírica, previniendo eficazmente la infección por este virus. Su indicación es la profilaxis de la infección por el virus respiratorio sincitial en los niños de hasta 6 meses que nacieron prematuros y los menores de 2 años con displasia broncopulmonar. Se utiliza a dosis de 15 mg/kg de peso, que puede repetirse cada 5 meses. La tolerancia es muy buena y los efectos secundarios se limitan a leves reacciones cutáneas en el lugar de la inyección.

**Abciximab** (Reopro 12-1994)

Este mab quimérico IgG1 reconoce la glicoproteína IIb/IIIa de la superficie plaquetaria, que interviene en los procesos de agregación

plaquetaria. El abciximab bloquea este receptor, actuando como antiagregante plaquetario. Está aprobado en los pacientes con enfermedad coronaria sometidos a revascularización percutánea y en algunos casos de síndrome coronario agudo. La dosis es de 0,25 mg/kg en bolo, seguido de 0,125 microg/kg/min. durante 12-24 horas. Sus principales efectos secundarios son la aparición de hemorragias, en ocasiones graves, y la inducción de trombopenia, habitualmente transitoria y asintomática.

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS RECEPTORES SOLUBLES**

El empleo de receptores solubles constituye otra estrategia racional de modulación específica de productos que intervienen en la respuesta biológica. Este diseño está basado en el bloqueo de moléculas a través de sus ligandos naturales de la superficie celular, administrados en forma soluble. Inicialmente el principal problema que planteaba el uso de los receptores solubles era su limitada vida media. Sin embargo, su fusión con la fracción constante (Fc) de la IgG1 humana le confiere un perfil farmacocinético apropiado para su empleo en patología humana.

En la actualidad únicamente está autorizado el uso de **etarnecept** (Enbrel 11-1998) que es una proteína de fusión constituida por la cadena p75 del receptor del TNF y el fragmento Fc de la IgG1. Su acción biológica y utilidad terapéutica son similares al anticuerpo monoclonal frente al TNF (infliximab). Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide y psoriásica que no responde adecuadamente al metotrexate, consiguiéndose un porcentaje de respuestas de alrededor del 50%. Su utilidad en la enfermedad de Crohn no ha sido aún demostrada. Se emplea a dosis de 25 mg dos veces por semana y, en general, es bien tolerado. Sus efectos secundarios más frecuentes son la producción de reacciones leves en el lugar de la inyección. Recientes observaciones plantean la posibilidad de que pueda favorecer el desarrollo de infecciones, en especial tuberculosis, y un cuadro desmielinizante similar al de la esclerosis múltiple.



## CONCLUSIONES

Los avances en el conocimiento de las bases moleculares de la comunicación celular, junto con el espectacular desarrollo de las técnicas de ingeniería genética, han posibilitado la introducción en la práctica médica de productos biológicos con una capacidad de interacción extraordinariamente específica. Entre estos productos, ocupan un lugar destacado los anticuerpos monoclonales y los receptores solubles. El repertorio de estos productos, con utilidad tanto diagnóstica como terapéutica, potencialmente puede considerarse ilimitado, de manera que cualquier molécula del organismo o de un agente extraño podría ser específicamente modulada. Por ahora el catálogo de anticuerpos monoclonales y receptores solubles autorizados para su uso clínico, aunque clínicamente relevante, es todavía escaso. Sin embargo, la aplicación médica de productos biológicos está en sus inicios y, con toda seguridad, este catálogo se irá ampliando considerablemente en los próximos años. Una muestra clara de esta previsión son los más de 200 biofármacos sintetizados que se encuentran actualmente en fase de experimentación clínica. El progreso en el estudio de las interacciones moleculares fisiológicas, la mejora de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos productos y una mayor experiencia clínica, tanto en lo que se refiere a su beneficio como a sus efectos adversos, contribuirán a que la realidad actual de la biofarmacología constituya en el futuro un pilar esencial del diagnóstico y tratamiento médico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Drewe E, Powell RJ. Clinically useful monoclonal antibodies in treatment. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55: 81-85.
2. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000; 355: 735-740.
3. Glennie MJ, Jonson PWM. Clinical trials of antibody therapy. *Immunology Today* 2000; 21: 403-410.
4. Taylor PC, Williams RO, Maini RN. Immunotherapy for rheumatoid arthritis. *Current opinion in immunology* 2001; 13: 611-616.
5. U.S. Food and Drug Administration. Product Approval Information. <http://www.fda.gov/cber/efoi/approve.htm>

